

PATCH AND ITS PRODUCTION

Publication number: JP6199660

Publication date: 1994-07-19

Inventor: UDAGAWA TETSUHISA; KAWAMORI TADAO;
YOSHIOKA TAMAKI

Applicant: SEKISUI CHEMICAL CO LTD

Classification:

- International: **A61K9/70; A61K47/38; A61K9/70; A61K47/38;** (IPC1-7): A61K9/70; A61K9/70; A61K47/38

- european:

Application number: JP19930001696 19930108

Priority number(s): JP19930001696 19930108

Report a data error here

Abstract of JP6199660

PURPOSE:To obtain a patch having excellent water vapor transmission low irritation to the skin and excellent releasability of medicine. **CONSTITUTION:**A tacky agent comprising a rubber-based tacky agent, cellulose particles of one or more celluloses selected from the group consisting of crystalline cellulose, methyl cellulose and hydroxypropyl cellulose, having 1-150µm particle diameters, a polyhydric alcohol, water and a medicine is laminated to one side of a substrate having water vapor transmission and the cellulose particles exist in a particulate state in the tacky agent layer to give a patch. The cellulose particles of one or more celluloses selected from the group consisting of crystalline cellulose, methyl cellulose and hydroxypropyl cellulose, having 1-150µm particle diameters, are dispersed into a mixed solution of the polyhydric alcohol and water to give a dispersion. The dispersion and the medicine are blended with the rubber-based tacky agent and the blend is applied to one side of the substrate having water vapor transmission by hot-melt coating.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平6-199660

(43) 公開日 平成6年(1994)7月19日

(51) Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 9/70	3 7 0	9165-4C		
	3 2 3	9165-4C		
47/38	E	7433-4C		

審査請求 未請求 請求項の数2 (全10頁)

(21) 出願番号	特願平5-1696	(71) 出願人	000002174 積水化学工業株式会社 大阪府大阪市北区西天満2丁目4番4号
(22) 出願日	平成5年(1993)1月8日	(72) 発明者	宇田川 哲久 大阪府三島郡島本町百山2-2
		(72) 発明者	河盛 唯夫 大阪府高槻市八丁西町3-19
		(72) 発明者	吉岡 環 大阪府高槻市紺屋町7-6

(54) 【発明の名称】 貼付剤及びその製造方法

(57) 【要約】

【目的】 透湿性が良好で、皮膚への刺激性が低く、薬物の放出性の優れた貼付剤を提供する。

【構成】 ゴム系粘着剤、結晶セルロース、メチルセルロース及びヒドロキシプロピルセルロースよりなる群から選ばれた、一種以上の、粒子径1～150 μ mのセルロース粒子、多価アルコール、水及び薬物よりなる粘着剤層が、透湿性を有する支持体の一面に積層されており、前記セルロース粒子が粘着剤層中に粒子状で存在されている貼付剤及び結晶セルロース、メチルセルロース及びヒドロキシプロピルセルロースよりなる群から選ばれた、1種以上の、粒子径1～150 μ mのセルロース粒子が、多価アルコールと水との混合液に分散された分散液と薬物を、ゴム系粘着剤に添加混練し、ホットメルト塗工で透湿性を有する支持体の一面に塗布する貼付剤の製造方法である。

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 ゴム系粘着剤100重量部、結晶セルロース、メチルセルロース及びヒドロキシプロピルセルロースよりなる群から選ばれた、一種以上の、粒子径1～150 μ mのセルロース粒子1～40重量部、多価アルコール1～30重量部、水0.5～25重量部及び薬物0.1～30重量部よりなる粘着剤層が、透湿性を有する支持体の一面に積層されており、前記セルロース粒子が粘着剤層中に粒子状で存在していることを特徴とする貼付剤。

【請求項2】 70～110℃の溶融状態のゴム系粘着剤100重量部に、結晶セルロース、メチルセルロース及びヒドロキシプロピルセルロースよりなる群から選ばれた、一種以上の、粒子径1～150 μ mのセルロース粒子1～40重量部が多価アルコール1～30重量部と水1～70重量部よりなる混合液に分散されてなる分散液と薬物0.1～30重量部を添加し、5～60分間混練した後、ホットメルト塗工機で透湿性を有する支持体の一面に、70～110℃で塗布することを特徴とする請求項1記載の貼付剤の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、透湿性が良好で、皮膚への刺激性が低くかつ薬物放出性が優れた貼付剤及びその製造方法に関する。

【0002】

【従来の技術】貼付剤は皮膚を経由して薬物を体内循環器系へ投与する製剤であって、粘着剤及び薬物からなる粘着剤層が支持体の一面に積層された製剤であり、薬物の血中濃度の持続性、薬物の投与方法の簡便性に優れている。この貼付剤に使用されている粘着剤としてはアクリル系粘着剤、ゴム系粘着剤、シリコン系粘着剤などがあり、このうちゴム系粘着剤は粘着性、弾性に優れているので、ひろく使用されている。ゴム系粘着剤を貼付剤の粘着剤として使用した場合、構成成分が疎水性であるために皮膚表面に貼付した際、粘着剤によるかぶれなどの皮膚障害が発生しやすかった。

【0003】このような問題を解決する貼付剤として特開平1-297069号公報には、ゴム系粘着剤と、水を吸収しゲル化膨潤する吸水高分子よりなる粘着剤組成物が基材に積層されてなる貼付剤が提案され、特公昭54-44688号公報には、ゴム系粘着剤と水溶性ポリオールと水膨潤性高分子よりなる粘着剤組成物が通気性基材に積層されてなる貼付剤が提案されている。

【0004】上記貼付剤は、ゴム系粘着剤の極性が向上し、粘着剤によるかぶれが低下するが、発汗運動の際生じる汗は吸水高分子又は水膨潤性高分子に吸収され、水分の蒸散がおこりにくく、次第に透湿性が悪くなり、むれを生じるようになる。

【0005】又、特公平3-67044号公報には、ゴ

2

ム系粘着剤に、親水性ポリマー、多価アルコール及び水よりなる親水性ポリマー水溶液と薬効成分を添加したパップ剤が提案されているが、このパップ剤は、水の蒸散経路ができ、透湿性は良くなるが、薬物の放出性が悪いという欠点があった。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、上記欠点に鑑み、透湿性が良好で、皮膚への刺激性が低く、かつ粘着剤層からの薬物の放出性が良い貼付剤及びその製造方法を提供することを目的とする。

【0007】

【課題を解決するための手段】本発明で使用するゴム系粘着剤とは、ゴム弾性体、粘着付与剤及び軟化剤よりなる。

【0008】上記ゴム弾性体としては、例えば、天然ゴム、スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体、スチレン-ブタジエン-スチレンブロック共重合体、スチレン-エチレン-ブタジエン-スチレンブロック共重合体、スチレン-オレフィン-スチレンブロック共重合体、ポリイソプレン、ポリブテン、ポリイソブチレン等があげられ、スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体、スチレン-ブタジエン-スチレンブロック共重合体、スチレン-エチレン-ブタジエン-スチレンブロック共重合体、スチレン-オレフィン-スチレンブロック共重合体等のA-B-A型ブロック共重合体が好適に使用される。

【0009】上記A-B-A型ブロック共重合体の市販品としては、シェル化学社製、商品名カリフレックスTR-1101、TR-1102、TR-1107等があげられる。

【0010】ゴム系粘着剤中のゴム弾性体の含有量は、少なくなると粘着力が低下し、多くなると高くなりすぎるので、5～30重量%が好ましく、より好ましくは7～25重量%である。

【0011】上記粘着付与剤としては、ゴム系粘着剤の粘着付与剤として一般に使用されているものが使用でき、例えば、ロジン系樹脂、ポリテルペン樹脂、クマロン-インデン樹脂、石油系樹脂、テルペン-フェノール樹脂などがあげられる。

【0012】ゴム系粘着剤中の粘着付与剤の含有量は、少なくなると粘着力が低下し、多くなると高くなりすぎるので、20～50重量%が好ましく、より好ましくは25～45重量%である。

【0013】又、上記軟化剤としては、例えば、流動パラフィン、液状ポリブテン、鉱油、ラノリン、液状ポリイソブレン、液状ポリアクリレート、ヘキサメチルテトラコサン、ヘキサメチルテトラコヘキサエン、 α -オレフィンオリゴマーなどがあげられる。

【0014】ゴム系粘着剤中の軟化剤の含有量は、少なくなると粘着力が高くなり、多くなると粘着力が低くな

ると共に糊残りするようになるので、25～65重量%が好ましく、より好ましくは30～55重量%である。

【0015】上記ゴム系粘着剤には、必要に応じて、炭酸カルシウム、酸化チタンなどの充填剤、ブチルヒドロキシトルエンなどの老化防止剤等が添加されてもよい。

【0016】本発明で使用するセルロース粒子は結晶セルロース、メチルセルロース及びヒドロキシプロピルセルロースよりなる群から選ばれ、一種もしくは二種以上が併用される。セルロース粒子の粒子径は、小さすぎると薬物の放出性が悪くなり、大きすぎると粘着剤中での分散性がわるくなるので、1～150 μ mであり、好ましくは10～120 μ mである。

【0017】上記結晶セルロース粉末は、 α -セルロースが鉱酸で部分的に解重合されたもので、セルロースの結晶領域を主として含む純粋な微結晶セルロースであり（第十一改正日本薬局方解説書、D-537）、例えば、旭化成社製、商品名アビセルがあげられる。

【0018】上記メチルセルロースは、セルロースのメチルエーテルであり（第十一改正日本薬局方解説書、D-934）、例えば、信越化学社製、商品名メトロース SM-25があげられる。

【0019】上記ヒドロキシプロピルセルロースは、セルロースのヒドロキシプロピルエーテルであり（第十一改正日本薬局方解説書、D-773）、たとえば信越化学社製、商品名信越HPCMF-P、日本曹達社製、商品名HPC-H等があげられる。

【0020】セルロース粒子の添加量は、少なすぎると多価アルコール及び水と粘着剤中に均一に分散されず、粘着剤層の透湿性が悪くなり、多すぎると粘着性が低下するので、ゴム系粘着剤100重量部に対して1～40重量部であり、好ましくは5～35重量部である。

【0021】本発明で使用する多価アルコールとしては、例えば、グリセリン、エチレングリコール、プロピレングリコール、ブチレングリコール、ヘキシレングリコール、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、ポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレン共重合体などがあげられる。

【0022】上記多価アルコールは、単独で添加されてもよく、2種以上添加されてもよく、その添加量は、少なすぎると粘着剤層の透湿性が悪くなり、多すぎると粘着剤層中に分散しにくくなり、貼付剤剥離後の糊残りが生じるようになるので、ゴム系粘着剤100重量部に対して1～30重量部であり、好ましくは5～25重量部である。

【0023】本発明の貼付剤に存在する水の量は、少なすぎると薬物の放出性が悪くなり、多すぎると粘着性が悪くなるので、ゴム系粘着剤100重量部に対して0.5～25重量部であり、好ましくは1～15重量部である。

【0024】本発明で使用する薬物は、経皮的に生体

膜を透過しうる薬物であればよく、代表的な薬物としては、インドメタシン、硝酸イソソルビド及びケトプロフェンがあげられる。

【0025】本発明で使用する薬物は、上記のものに限定されず、例えば、非ステロイド系抗炎症剤、コルチコステロイド剤、抗ヒスタミン剤、鎮痒剤、抗高血圧剤、麻酔剤、抗真菌剤、抗てんかん剤、冠血管拡張剤、ホルモン類、筋弛緩剤、消炎・鎮痛剤、局所刺激剤等があげられる。

【0026】上記非ステロイド系抗炎症剤としては、例えば、ピロキシカム、フェニルブタゾン、アセチルサリチル酸、フルフェナム酸、イブプロフェン、ケトプロフェン、フルルビプロフェン、スリダク、インドメタシン、ジクロフェナック、アンフェナック、フェンブフェン、チノリジン、エモルファゾンなどがあげられる。

【0027】上記コルチコステロイド剤としては、例えば、プレトニゾロン、プロピオン酸クロベタゾールなどがあげられる。上記抗ヒスタミン剤としては、例えば、ジフェンヒドラミン、ジフェニルイミダゾール、クロルフェニラミンなどがあげられる。上記鎮痒剤としては、例えば、クロタミトンなどがあげられる。

【0028】上記抗高血圧剤としては、例えば、クロニジン、ニフェジピン、プロプラノールなどがあげられる。上記麻酔剤としては、例えば、リドカイン、ベンゾカインなどがあげられる。

【0029】上記抗真菌剤としては、例えば、クロトリマゾール、ペンタマイシンなどがあげられる。上記抗てんかん剤としては、例えば、ニトロゼパム、メプロバメール、などがあげられる。

【0030】上記冠血管拡張剤としては、例えば、ニトログリセリン、硝酸イソソルビドなどがあげられる。上記ホルモン剤としては、例えば、エストラジオールなどがあげられる。

【0031】上記筋弛緩剤としては、例えば、塩酸エペリゾンなどがあげられる。上記消炎・鎮痛剤としては、例えば、サリチル酸メチル、サリチル酸グリコール、グリチルリチン酸、グリチルレチン酸、ボルネオール、おうばく末、塩酸ベルベリルなどがあげられる。

【0032】上記局所刺激剤としては、例えば、トウガラシ末、トウガラシエキス、トウガラシチンキ、カプサイシン、ノニル酸ワニルアミド、テレピン油、dl-カンフル、ニコチン酸ベンジル、ニコチン酸- β -ブトキシエチル、はっか油、1-メントール、ユーカリ油などがあげられる。

【0033】上記薬物の添加量は、薬物の種類、貼付剤の使用目的などにより異なるが、少なすぎると所期の薬効が期待できなく、多すぎるとそれ以上の薬効が期待できず薬害が発生するようになると共にゴム系粘着剤との相溶性が悪くなるので、ゴム系粘着剤100重量部に対して0.1～30重量部である。

【0034】また、薬物の生体内への吸収性を向上させるために、乳酸、マレイン酸、フマル酸、N-ラウロイルサルコシン（塩）、ポリオキシエチレンアルキルエーテル（塩）、ポリオキシエチレンアルキルフェニルエーテル（塩）などの吸収促進剤が粘着剤に添加されてもよい。

【0035】本発明で使用される支持体は、透湿性を有するものであり、貼付時に皮膚の伸縮に追従しうる柔軟性を有するものが好ましく、例えば、ポリエステル、ポリエチレン、ポリ塩化ビニル、ポリ塩化ビニリデン、ポリエチレン-酢酸ビニル共重合体、ポリウレタン、酢酸セルロース等のプラスチックの孔径0.1~60 μ mの穴あきフィルム、これらプラスチックの織布又は不織布、紙、ポリウレタンフィルムなどがあげられる。

【0036】不織布、織布又は紙の厚みは5~2000 μ mが好ましく、ポリウレタンフィルム及び穴あきプラスチックフィルムの厚みは5~100 μ mが好ましい。

【0037】本発明の粘着剤は、上記ゴム系粘着剤、セルロース粒子、多価アルコール、水及び薬物からなるものであり、上記支持体の一面に積層され、粘着剤層となされており、セルロース粒子は粘着剤層中に、粒子状で存在している。粘着剤層の厚みは使用目的により異なるが、好ましくは10~400 μ mである。

【0038】貼付剤は、使用時までその粘着性層表面を保護するために、通常はその表面に剥離紙が備えられている。剥離紙としてはポリエステルフィルム、ポリプロピレンフィルム、ポリエチレンコート上質紙、ポリエチレンコートグラシン紙、ポリオレフィンコートグラシン紙をシリコン処理されたもの等が好適に用いられる。剥離紙の厚みは1000 μ m以下が好ましく、より好ましくは20~200 μ mである。

【0039】本発明の貼付剤の製造方法は、前記セルロース粒子が粘着剤層中に粒子状に存在すれば、任意の方法が採用されてよく、例えば、ゴム系粘着剤100重量部、結晶セルロース、メチルセルロース及びヒドロキシプロピルセルロースよりなる群から選ばれた、一種以上の、粒子径1~150 μ mのセルロース粒子1~40重量部及び薬物0.1~30重量部よりなる混合物を70~110℃に加熱溶解して得られた溶解物に、多価アルコール1~30重量部と水1~70重量部を添加し、5~60分間混練した後、ホットメルト塗工機で透湿性を有する支持体の一面に、70~110℃で塗布する方法があげられる。

【0040】しかしながら、セルロース粒子が多価アルコールと水の混合液に分散されてなる分散液を使用する、本発明2の製造方法が好ましい。

【0041】本発明2の製造方法は、まず、ゴム系粘着剤を溶解し、70~110℃に保つ。上記溶解混練温度は、一般に70~200℃であり、高温で混練した後、冷却して、70~110℃に保持すればよく、又、窒素

雰囲気で行うのが好ましい。

【0042】一方、セルロース粒子を、多価アルコールと水の混合液に分散して分散液を作成する。結晶性セルロースは水に溶解しないので、そのまま混合液に添加分散すればよいが、メチルセルロース及びヒドロキシプロピルセルロースは、低温では水に溶解されるので、溶解されないように70~110℃の混合液に添加分散する必要がある。

【0043】水は70~110℃のゴム系粘着剤に添加し、その温度範囲でホットメルト塗工するのであるから、蒸発して減少する。従って、水は塗工後の粘着剤層中に0.5~25重量部残存するように、ゴム系粘着剤100重量部に対して1~70重量部添加する。

【0044】薬物は、そのままゴム系粘着剤に添加してもよいし、上記分散液に分散し、セルロース粒子と共に添加してもよい。

【0045】上記ゴム系粘着剤と上記分散液と薬物との混練時間は、短すぎるとセルロース粒子が均一に分散されず、長すぎると水が蒸発して含有量が少なくなるので、5~60分であり、好ましくは20~45分である。又、混練方法は任意の方法が採用されてよいが、一般に、攪拌混合方法が用いられ、攪拌の回転数は遅すぎるとセルロース粒子が均一に分散されるのに時間がかかり、速すぎると剪断応力によりセルロース粒子が破壊され小さくなるので、好ましくは10~75rpmである。

【0046】本発明2においては、上記混練された混練物は、次にホットメルト塗工機で透湿性を有する支持体の一面に塗布する。混練物の温度は、低くなると塗布しにくくなり、高くなると水が蒸発しやすくなるので、70~110℃に保持し、塗布して粘着剤層を積層する。尚、剥離紙に混練物を塗布し粘着剤層を形成した後、透湿性を有する支持体の一面に転写し、積層してもよい。

【0047】

【実施例】次に、本発明の実施例を説明する。尚、以下「部」とあるのは「重量部」を意味する。また、セルロース粒子分散性試験、水含有量試験、ラット貼付試験、透湿性試験及び人貼付性試験についての評価法及び測定法は次のとおりである。

【0048】1) セルロース粒子分散性試験

貼付剤（面積3.14cm²）の粘着剤層におけるセルロース粒子の存在状態を顕微鏡を用いて評価した。

○：粘着剤層に粒子状で存在している。

×：粘着剤層に粒子状で存在していない。

【0049】2) 水含有量試験

貼付剤（面積1cm²）を平沼微量水分測定装置（平沼産業社製、AQアクアカウンター）でカルフィッシャ電量滴定法によりゴム系粘着剤100部に対する量を測定した。

【0050】3) ラット貼付試験

①皮膚移行性

ウイスター系ラットの脱毛した背部に貼付剤(面積 3.14 cm^2)を貼付し、12時間後にこれを剥離して回収した。回収した貼付剤をメタノール 30 ml で抽出処理し、貼付剤中の薬物の残存量を高速液体クロマトグラフィーにより測定し、貼付剤に残存した薬物量を百分率で示した。尚、 n は4であり、平均値で示した。

【0051】②皮膚刺激性

皮膚移行性試験の貼付剤剥離30分後の皮膚の紅斑状態を目視で観察し、次の3段階判定で評価した。

0: 紅斑なし

1: かろうじて識別できる軽度の紅斑

2: 明らかな紅斑

尚、 n は4であり、平均値で示した。

【0052】4) 透湿性試験

JIS Z 0208に準じて行った。カップに無水塩化カルシウム 12 g を入れ、カップの口を貼付剤で密閉し、温度 $40 \pm 1^\circ\text{C}$ 、湿度 $90 \pm 2\%$ の恒温恒湿室に入れ24時間放置後、塩化カルシウムの質量増加を測定した。

5) 人貼付性試験

健康人の前腕部に貼付剤(面積 12 cm^2)を12時間貼付し、貼付剤の貼付性、糊残り及び貼付剤による刺激性を次のように判定した。

①貼付性

○: 貼付剤の残存貼付面積 95% 以上

△: 貼付剤の残存貼付面積 75% より大きく 95% より小さい

×: 貼付剤の残存貼付面積 75% 以下

②糊残り

○: 剥離後粘着剤が皮膚上に残らなかった。

×: 剥離後粘着剤が皮膚上に残った。

③刺激性

0: 紅斑なし

1: かろうじて識別できる軽度の紅斑

2: 明らかな紅斑

【0053】実施例1~16、比較例1~12

スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体(シエル化学社製、商品名カリフレックスTR-1107)15重量部、脂環族水素添加石油樹脂(荒川化学社製、商品名アルコーン-P90)40重量部、ポリブデン(日石化学社製、商品名HV-300)5重量部及び流動パラフィン(日興製薬社製、商品名流動パラフィン薬局方)40重量部を熔融混合機(特殊機化社製、商品名T. K. コンビミックス2T-100型)に供給し、攪拌及び窒素置換しながら 150°C に昇温し、溶融させ、ゴム系粘着剤を得た。

【0054】得られたゴム系粘着剤を、攪拌しながら表1~3に示した温度(粘着剤温度)に冷却し、表1~3に示した所定量の結晶セルロース(旭化成社製、商品名アビセル)、メチルセルロース(信越化学社製、商品名メトロースSM-25)若しくはヒドロキシプロピルセルロース(信越化学社製、商品名信越HPCMF-P)をグリセリンと水との混合液に添加分散した分散液及び薬物を、順次、ゴム系粘着剤に添加し、 65 rpm の回転速度で、所定時間混練して混練物を得た。得られた混練物をホットメルト塗工機(由利ロール機械社製、商品名GPD300E)に供給し、表1~3に示した所定塗工温度でポリエチレンコート上質紙上に $150\text{ }\mu\text{m}$ の厚みで塗布し、粘着剤層を形成し、粘着剤層上に厚さ $30\text{ }\mu\text{m}$ のポリプロピレン不織布を積層して、貼付剤を得た。得られた貼付剤の物性を測定し、結果を表4~6に示した。

【0055】比較例13

粒子径 $70 \sim 130\text{ }\mu\text{m}$ のヒドロキシプロピルセルロース(信越化学社製、信越HPCMF-P)14部を、グリセリン14部と水2.5部よりなる 25°C の混合液に溶解して、ゴム系粘着剤に添加した以外は実施例5と同様にして貼付剤をえ、同様にして物性を測定した。結果を表6に示した。

【0056】

【表1】

		実 施 例									
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
ゴム系粘着剤		100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
薬 物	インドメタシン	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
	メチロキサ	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	硝酸イソルビド	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
分 散	粒子径10～ 50μm 結晶セ ルロース粉末	7	20	30	-	-	20	20	30	20	20
	粒子径70～ 130 μm メチ ルセルロース	-	-	-	14	-	-	-	-	-	-
	粒子径70～ 130 μm ヒドロ キシセルロース	-	-	-	-	14	-	-	-	-	-
液	グリセリン	10	10	10	14	10	10	10	10	10	10
	水	10	10	10	5	10	4	10	60	10	10
	メチロキサ・水混合 液温度 (°C)	25	25	25	80	80	25	25	25	25	25
製 造 条 件	混練時間 (分)	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30
	粘着剤温度 (°C)	90	90	90	90	90	90	90	90	80	100
	塗工温度 (°C)	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90

【0057】

【表2】

		実 施 例						比 較 例			
		11	12	13	14	15	16	1	2	3	4
ゴム系粘着剤		100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
薬 物	インダクシ	0.5	0.5	0.5	0.5	—	—	0.5	0.5	0.5	0.5
	ケトフエン	—	—	—	—	0.3	—	—	—	—	—
	硝酸ケルビド	—	—	—	—	—	5	—	—	—	—
分 散 液	粒子径10～ 50 μ m 結晶セ ルロース粉末	20	20	20	20	—	—	—	50	20	20
	粒子径70～ 130 μ m メチ ルセルロース	—	—	—	—	—	14	—	—	—	—
	粒子径70～ 130 μ m ヒポ メチルセルロース	—	—	—	—	30	—	—	—	—	—
液	グリセリン	10	10	10	10	10	14	10	10	10	10
	水	10	10	10	10	15	5	20	10	0.4	100
	ケルビン水混合 液温度 (°C)	25	25	25	25	80	80	25	25	25	25
製 造 条 件	混練時間 (分)	30	30	20	40	30	30	30	30	30	30
	粘着剤温度 (°C)	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90
	塗工温度 (°C)	80	100	90	90	90	90	90	90	90	90

【0058】

【表3】

		比 較 例								
		5	6	7	8	9	10	11	12	13
ゴム系粘着剤		100	100	100	100	100	100	100	100	100
薬 物	インドナツ	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	—	—	0.5
	外ガロン	—	—	—	—	—	—	0.3	—	—
	硝酸ワルビ	—	—	—	—	—	—	—	5	—
分 散 液	粒子径10～ 50 μ m 結晶セ ルローズ粉末	20	20	20	20	20	20	—	—	—
	粒子径70～ 130 μ m メチ ルセルローズ	—	—	—	—	—	—	—	14	—
	粒子径70～ 130 μ m ヒト ゾルセルローズ	—	—	—	—	—	—	30	—	14
	グリセリン	10	10	10	10	10	10	10	14	14
	水	10	10	10	10	10	10	—	—	5
	メチルセルローズ 水混合 液温度 (°C)	25	25	25	25	25	25	80	80	25
	メチルセルローズ 水混合 液温度 (°C)	25	25	25	25	25	25	80	80	25
製 造 条 件	混練時間 (分)	30	30	30	30	5	90	30	30	30
	粘着剤温度 (°C)	60	120	90	90	90	90	90	90	90
	塗工温度 (°C)	90	90	60	120	90	90	90	90	90

【0059】

【表4】

		実 施 例									
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
セルロース粒子分散性試験		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
水含有量試験		3.1	5.7	6.9	3.6	5.1	2.0	5.7	24.0	6.7	6.3
ラット貼付試験	皮膚移行率	12.0	12.4	14.2	14.4	15.8	12.2	12.4	16.8	13.6	13.0
	皮膚刺激性	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
透湿性試験 (g/m ² ・24時間)		120	160	168	137	125	144	160	172	151	148
人貼付試験	貼付性	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	糊残り	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	刺激性	－	－	－	－	－	0	－	－	－	－

【0060】

* * 【表5】

		実 施 例						比 較 例			
		11	12	13	14	15	16	1	2	3	4
セルローズ粒子分散性試験		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
水含有量試験		7.3	5.2	5.4	4.5	9.0	3.4	2.1	8.6	0.3	56.9
ラット貼付試験	皮膚移行率	14.2	13.4	12.4	12.8	34.3	28.2	10.8	15	8.6	16.2
	皮膚刺激性	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
透湿性試験 ($\text{g}/\text{m}^2 \cdot 24\text{時間}$)		143	149	158	152	136	141	36	227	140	481
人貼付試験	貼付性	○	○	○	○	○	○	○	×	○	×
	糊残り	○	○	○	○	○	○	○	×	○	×
	刺激性	-	-	-	-	0	0	-	-	-	-

【0061】

【表6】

		比較例								
		5	6	7*	8	9	10	11	12	13
セルロース粒子分散性試験		○	○	—	○	○	○	×	×	×
水含有量試験		5.8	0.4	—	0.4	9.3	0.4	0	0	5.1
ラット貼付試験	皮膚移行率	13.6	7.8	—	8.4	13.8	7.8	22	23.1	7
	皮膚刺激性	0	0	—	0	0	0	0	0	0
透湿性試験 (g/m ² ・24時間)		124	127	—	121	170	137	134	136	70
人貼付性試験	貼付性	○	○	—	○	○	○	○	○	×
	糊残り	×	○	—	○	×	○	○	○	×
	刺激性	—	—	—	—	—	—	—	0	—

*：塗工温度が低いために塗工できなかった。

【0062】

【発明の効果】本発明の貼付剤は、ゴム系粘着剤に結晶セルロース、メチルセルロース及びヒドロキシプロピルセルロースよりなる群から選ばれた一種以上の粒子径1～150 μm のセルロース粒子、多価アルコール、水及び薬物よりなる粘着剤層が透湿性を有する支持体の一面に積層された貼付剤であって、ゴム系粘着剤層中に上記セルロース粒子が粒子状で分散された状態にあり、水が0.5～25重量部存在するので、透湿性が良好で、皮

膚への刺激性が低く、かつ粘着剤層からの薬物の放出性が良い。本発明の貼付剤の製造方法は、70～110℃のゴム系粘着剤に、粒子径1～150 μm のセルロース粒子が多価アルコールと水の混合液に分散された分散液を添加し、5～60分間攪拌混練した後、70～110℃でホットメルト塗工するのであるから、セルロース粒子がゴム系粘着剤層中に粒子状で均一に分散した貼付剤を容易に製造することができる。